Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Der Einfluß variierter Natrium- und Kalium-Ernährung auf den juxtaglomerulären Granulationsindex, den Hämatokritwert und die Natrium- und Kalium-Konzentration in Serum und Urin bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heilmar Pösl
aus St. Pölten

1970

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Der Einfluß variierter Natrium- und Kalium-Ernährung auf den juxtaglomerulären Granulationsindex, den Hämatokritwert und die Natrium- und Kalium-Konzentration in Serum und Urin bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heilmar Pösl
aus St. Pölten

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.J. Knüttgen

Berichterstatter: Professor Dr. A. Bohle

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	7
Ergebnisse	10
A. Verhalten des Granulationsindex	10
B. Verhalten der Serum-Natrium-, Serum-Kalium- und Hämatokritwerte	16
C. Verhalten der Urinmenge und der Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin	21
Diskussion	28
Zusammenfassung	34
Literaturverzeichnis	35

EINLEITUNG

Dem von GOORMAGHTIGH (1932) zuerst beschriebenen und von ihm benannten juxtaglomerulären Apparat der Niere (JGA), einer aus verschiedenen Zell- und Strukturelementen bestehenden Einrichtung am Gefäßpol eines jeden Nierenkörperchens, gehören definitionsgemäß neben den zwischen den Vasa afferentia und efferentia im Dreieck gelegenen übereinandergeschichteten und abgeplatteten cytoplasmaarmen undeutlich gegeneinander abgegrenzten GOORMAGHTIGH-Zellen, die in der Media der Vasa afferentia gelegenen epitheloiden Zellen (e. Z.) an. Ferner erbrachten sowohl lichtmikroskopische (OBERLING 1944, DE MUYLDER 1952) als auch elektronenmikroskopische Untersuchungen (BARAJAS 1964) den Nachweis der Innervation der afferenten und efferenten Arteriolen, bzw. speziell der e. Z. und glatten Muskelzellen. Neuere Ergebnisse der strukturellen Aufklärung der Innervation des JGA beschrieben das Vorkommen markloser Fasern und synapsenähnlicher Nervenendigungen auch innerhalb des basalmembranartigen Geflechts, das die GOORMAGHTIGH-Zellen umgibt (BOHLE u. SITTE 1966, HARTROFT 1966, BIAVA u. WEST 1966). Allerdings ist bisher noch nicht entschieden, ob es sich bei diesen Nervenfasern des vegetativen Nervensystems um sympathische oder/und parasympathische handelt.

Die erstmals von RUYTER (1925) bei der Maus und nachfolgend von OBERLING (1927) auch in der menschlichen Niere beschriebenen e. Z. werden anhand elektronenmikroskopischer Befunde für transformierte Muskelzellen gehalten (BOHLE u. SITTE 1966, MEYER u. Mitarbeiter 1967). Sie sind nicht nur in der Wand der Vasa afferentia zu finden, sondern kommen auch in geringerer Anzahl am Beginn der Vasa efferentia vor, wie RUYTER (1925) bei der Maus, BARAJAS u. LATTA (1963) bei der Ratte und ADEBAHR (1962) beim Menschen nachweisen konnten. Ferner sollen nach ROSENBAUER (1965) auch die Arteriae corticales radiatae bei Mäusen und die proximalen Anteile der Vasa afferentia bei der Ratte (FARUP 1965) in ihren mittleren Wandschichten e. Z. enthalten. Diese relativ großen e. Z. weisen in ihren breiten Cytoplasmasäumen Strukturbesonderheiten auf, die denen der inkretorisch wirksamen Zellen gleichen. Diese Gemeinsamkeit besteht nicht nur in einem reich entwickelten endoplasmatischen Retikulum und einem neben zahlreichen Mitochondrien gut entfalteten Golgi-Apparat (u. a. BUCHER u. REALE 1962, BOHLE u. SITTE 1966, MEYER u. Mitarbeiter 1967), vielmehr enthält das Protoplasma der e. Z. auch homogen rund ovale, granuläre, von einer glatten überwiegend einfachen stellenweise doppelten Membran umgebene Einschlüsse (LATTA u. MAUNSBACH 1962), wie sie ähnlich in anderen inkretorisch tätigen Zellen vorkommen, so z. B. in den Schilddrüsenepithelien (ERICSON 1968) und in den Zellen inkretorisch aktiver Nebennieren (PROPST u. MÜLLER 1966).

Diese als spezifische Granula bezeichneten und sich beispielsweise nach Färbung mit Kristallviolett (BOWLE 1936) leuchtend blauviolett darstellenden Cytoplasmaeinschlüsse können unter verschiedenen Bedingungen in ihrer Zahl und Größe stark variieren, gleichfalls kann es zu erheblichen Schwankungen in Anzahl und Größe der e. Z. kommen. So sind unter physiologischen Bedingungen nur im glomerulumnahen Anteil der Vasa afferentia e. Z. mit mittlerer Granulierung anzutreffen. Nach Drosselung der Nierenarterien (GOORMAGHTIGH u. GRIMSON 1939, DUNIHUE u. CANDON 1940), Entzug von NaCl (HARTROFT u. HARTROFT 1953, MITTMEYER 1968), nach bilateraler Adrenalektomie (BOHLE u. TOMSCHE 1953, BARAJAS u. LATTA 1963 sowie BUCHER u. Mitarbeiter 1967), bei Morbus Addison (ALEXANDER 1968, D. MEYER 1969) und unter anderen Versuchsbedingungen sind morphologisch faßbare Veränderungen des JGA unverkennbar, die in einer Hypertrophie und Hyperplasie verbunden mit einer Hypergranulierung der e. Z. Ausdruck finden. Eine hochgradige Abnahme des Grads der Granulierung bis zur fast vollständigen Degranulierung, begleitet von einer Atrophie des JGA sind die Folge einer erhöhten diätetischen Zufuhr von NaCl (HARTROFT u. HARTROFT 1953, DUNIHUE u. ROBERTSON 1957, FISHER u. KLEIN 1966, MITTMEYER 1968) und einer Applikation von Desoxycorticosteron (HARTROFT u. HARTROFT 1953) sowie Aldosteron (FISHER u. TAMURA 1965), um nur einige Bedingungen zu nennen.

Auf Grund der angedeuteten Strukturbesonderheiten der e. Z. und ihrer Wandelbarkeit unter verschiedenen Versuchsbedingungen liegt der Schluß nahe, daß es sich bei den Granula um eine Form der Speicherung von inkretorisch wirksamen Material handelt. Es wird heute allgemein angenommen, daß die e. Z. der Speicherungs- und vielleicht auch der Bildungsort des von TIGERSTEDT u. BERGMAN (1898) aus der Rinde von Kaninchennieren isolierten und von ihnen benannten Hormons Renin sind (NAIRN u. Mitarbeiter 1959, EDELMANN u. HARTROFT 1961, HARTROFT u. Mitarbeiter 1964, HARTROFT 1966, BOHLE u. SITTE 1966, GROSS 1968).

Daß der Grad der Granulierung ein zu der nachweisbaren Menge Renin paralleles Verhalten zeigt, wird durch mehrere Experimente untermauert. So gelang es MASSON u. Mitarbeiter (1964) in Bezirken umschriebener Hyperplasien und Hypergranulationen von e. Z. höhere Reninkonzentrationen nachzuweisen als in benachbarten mit geringer Granulierung. Nach Mikrodissektion von Glomerula fanden BROWN u. Mitarbeiter (1965a) in den kortikalen Nierenkörperchen samt anhängendem Gefäßpol, deren e. Z. gleichzeitig stärker granuliert waren, größere Reninmengen, als in den juxtamedullären. Bei der von GOORMAGHTIGH u. GRIMSON (1939) durchgeführten partiellen Drosselung

einer Arteria renalis konnten in der ischämischen Niere Hypertrophie, Hyperplasie und Hypergranulation der e. Z. nachgewiesen werden, andererseits beobachteten BOHLE, KOHLER u. BUROW (1953) sowie viele andere Autoren eine Abnahme im Grad der Granulierung in der contralateralen nicht gedrosselten Niere. Wie nun u.a. TOBIAN, JANACEK u. TOMBOULIAN (1959) zeigen konnten, besteht auch hier eine Parallelität zwischen Granulierungsgrad und Reninmenge; es fand sich nämlich in der minder durchbluteten Niere ein höherer Reningehalt, als in dem unbeeinflußt gebliebenen Organ.

Auf der Suche nach den die e. Z. und damit die Reninsekretion beeinflussenden Faktoren boten sich verschiedene Überlegungen an.

Einen ersten kausalen Zusammenhang sahen HARTROFT u. HARTROFT (1953) zwischen dem Grad der Granulierung und der Natriumbilanz. Diskutiert wurde von ihnen insbesondere die Bedeutung der Na-Konzentration im Plasma, dabei sollte ein niedriger Serum-Natriumspiegel mit einer Hypergranulierung, ein hoher mit einer Degranulierung einhergehen. Eine streng inverse Beziehung zwischen Plasma-Natriumkonzentration und Plasma-Reninaktivität gaben BROWN u. Mitarbeiter (1965b) beim Hochdruck und anderen Erkrankungen an. Wenngleich die Abhängigkeit der Reninsekretion und des morphologisch faßbaren Funktionszustandes der e. Z. von der Natriumbilanz als bewiesen anzusehen ist (BROWN u. Mitarbeiter 1966a, GROSS u. Mitarbeiter 1965), also Natriumretention zur Abnahme und Natriummangel zur Zunahme der Granulierung der e. Z. und der Reninkonzentration im Plasma führen, so konnte jedoch die oben angegebene inverse Korrelation zwischen Serum Na-Spiegel und Grad der Granulierung von mehreren Autoren nicht verifiziert werden. So ließ sich bei den von MITTMEYER (1968) an Mäusen durchgeführten Experimenten durch verschiedene Maßnahmen (Natriumentzug, Natrium-reiche Ernährung, Gaben von Deoxycorticosteronacetat bzw. Lasix als Natriureticum) der Serum-Natriumspiegel nicht beeinflussen, während der Granulierungsgrad der e. Z. eine strenge positive Korrelation zur Hämkonzentration aufwies. Ebenso fehlte eine strenge inverse Beziehung zwischen Serum-Natriumkonzentration und Plasmareninspiegel bei den von KLAUS u. Mitarbeiter (1967) wie VEYRAT u. Mitarbeiter (1964) vorgenommenen Untersuchungen am Menschen. Akute Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens hingegen infolge Aderlaß oder Orthostase (ZIEGER u. GROSS 1964, GROSS u. Mitarbeiter 1965, BROWN u. Mitarbeiter 1966b) führt zu einer Steigerung der Reninsekretion und einer Hyperplasie der e. Z. (BOHLE u. TOMSCHE 1953) während Übertransfusion zu einer Abnahme des Plasmareningehalts führt (GROSS, BRUNNER u. ZIEGLER 1965). Wird bei durch Saluretika oder Peritonealdialyse erzeugten

Natriumverlust das zirkulierende Blutvolumen durch gleichzeitige Albumin- oder Polyvinylpyrrolidon-Infusion aufrechterhalten, bleibt der Reninanstieg im Plasma aus (GENEST 1967).

Diese Befunde deuten darauf hin, daß das Blutvolumen ein wesentlicher, die e. Z. stimulierender Faktor sein könnte, sodaß Hypovolämien eine verstärkte sekretorische Phase der e. Z. und Hypervolämien ein Sistieren der Sekretion bedingen würden. Geht man davon aus, daß Veränderungen des Blutvolumens auch zu Änderungen der Perfusionsverhältnisse in der Niere führen, also Hypervolämien eine verstärkte, Hypovolämien eine verminderte Nierendurchblutung bewirken, so steht die bei Drosselversuchen und somit ischämischen Nieren beobachtete Abnahme der Granulierung der e. Z. mit obigen Befunden in Einklang.

Nicht nur die Abnahme der Blutdurchströmung in den Nieren, sondern auch ein Absinken des Arteriolendrucks von 5-10 mm Hg (SKINNER u. Mitarbeiter 1964) führte zu einer Steigerung der Reninsekretion. In Übereinstimmung mit diesem Experiment zeigten die Erfahrungen bei Patienten mit Nierenarterienstenose (KLAUS 1967), daß bereits kleine Druckgradienten von 10 mmHg an der Drosselstelle die Reninausschüttung erhöhen.

Sind aufgrund der geschilderten ausgewählten Befunde die Natriumbilanz, das zirkulierende Blutvolumen und die renale Hämodynamik Faktoren, die die e. Z. und mit ihnen die Reninsekretion beeinflussen, so wies der morphologische Nachweis einer Innervation des JGA (u.a. BARAJAS 1964) auf eine weitere Möglichkeit der Stimulierung juxtaglomerulärer Zellen hin. So konnten BUNAG u. Mitarbeiter (1966) zeigen, daß ein Reninanstieg nach einem Aderlaß auch dann erfolgt, wenn sich die Nierendurchblutung und der Druck im Vas afferens nicht ändern. Dieser Anstieg wurde durch Anästhesie des sympathischen Geflechts der Gefäße am Nierenhilus oder durch Ganglienblocker verhindert. Diesem Befund, der die Annahme einer Bedeutung des Sympathikus bei der Regulation der Reninsekretion zu rechtfertigen scheint, widersprechen von BRUBACHER u. VANDER (1967) durchgeführte Experimente, die bei chronischem Natriumentzug durch Denervierung keine Verminderung der Reninproduktion erzielten.

Die Abnahme des Grades der Granulierung der e. Z. bei Gabe von Desoxycorticosteron und Salz und seine Zunahme bei Salzmangel zeigten eine positive Korrelation zur Breite der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (HARTROFT u. HARTROFT 1955, PITCOCK u. HARTROFT 1958, HARTROFT u. SOWA 1964) und gaben deshalb Veranlassung, an enge Zusammenhänge zwischen JGA und Nebennierenrinde zu denken. Diese morphologisch faßbaren Beziehungen ließen

sich in der Folgezeit sinngemäß auf die in diesen inkretorisch tätigen Zellen gebildeten Hormone übertragen.

Es besteht heute kein Zweifel mehr darüber, daß das in den e. Z. gebildete Renin über Angiotensin die Aldosteronsekretion stimuliert (BIRON u. Mitarbeiter 1961, DAVIS u. Mitarbeiter 1961, LARAGH u. Mitarbeiter 1966). Die Aldosteronausschüttung aus der Nebennierenrinde wird auch direkt durch Hyperkaliämie und Hyponatriämie in Abhängigkeit von der bereits bestehenden Aldosteronsekretion stimuliert (BLAIR-WEST u. Mitarbeiter 1964, DAVIS und Mitarbeiter 1963), durch Kaliummangel bei gleichbleibender Natriumbilanz gedrosselt (CANNON, AMES u. LARAGH 1966). Diese direkte Abhängigkeit der Aldosteronsekretion und damit Breite der Zona glomerulosa von der Kaliumbilanz wurde untermauert durch morphologische Untersuchungen an Ratten (HARTROFT u. SOWA 1964). Dabei konnte bei ausgeglichener Natriumbilanz und hoher Kaliumzufuhr in der Nahrung (12% KCl) eine signifikante Verbreiterung der Zona glomerulosa bei gleichbleibender Granulierung der e. Z. gezeigt werden. Allerdings führte Kaliummangel bei normaler Natriumzufuhr weder zu Veränderungen an der Nebennierenrinde noch am JGA.

Untersuchungen von MULLER u. Mitarbeiter (1968) zeigten, daß bei Natriumentzug infolge Na-armer Diät und Verabreichung von Diuretika die tägliche Zugabe von 200 mVal Kalium zu einem Anstieg der Aldosteronsekretion bei gleichzeitiger Abnahme der Reninaktivität im Plasma führt. Salzarme Diät und Kaliumentzug steigerten die Reninaktivität im Plasma stärker als die Aldosteronsekretion. Zusätzliche Änderungen der Kaliumbilanz können also mit den durch Variationen der Natriumzufuhr ausgelösten Einflüssen auf die Reninabgabe interferieren. Es wäre daher denkbar, daß diese durch Variationen der Kaliumzufuhr, bei gleichzeitiger sich verändernder Natriumbilanz hervorgerufene Zu- und Abnahme der Reninaktivität ihren morphologisch faßbaren Ausdruck in einer Hyper- bzw. Hypogranulierung der e. Z. findet.

Zur Klärung der Frage, inwieweit Kaliummangel bei verminderter, normaler und erhöhter Natriumzufuhr und Natriumrestriktion bei entsprechender Hypo-, Normo- und Hyperkalie auf den Grad der Granulierung der e. Z. Einfluß gewinnt, werden nach dem von HARTROFT u. HARTROFT (1953) angegebenen Verfahren die Granulationsindices (JGI) bei den einzelnen Tiergruppen bestimmt und miteinander verglichen. Gleichfalls soll durch vergleichende Messungen der Serum-Natriumwerte und des Blutvolumens, indirekt über den Hämatokrit, ein Beitrag zum Problem der die sekretorische Aktivität der e. Z. steuernden Faktoren geleistet werden. Anhand von Bestimmungen des

24-Stunden-Urins, sowie der Urin-Na- und Urin-K-Ausscheidung, soll der Frage nachgegangen werden, ob bis zu dreiwöchiger Kaliumentzug bereits Störungen in den Ausscheidungsfunktionen der Nieren erkennen läßt.

MATERIAL UND METHODE

Wir teilten 78 weibliche Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 160 g in 6 Hauptgruppen ein; von diesen wurden die Gruppe II in vier, die Gruppe VI in zwei, die Gruppe III in drei und die Gruppe V in zwei Untergruppen unterteilt, sodaß auf alle Gruppen durchschnittlich 6 Tiere entfielen (s. Tab. I).

Die Tiere jeder dieser 13 Gruppen hielten wir in Gemeinschaftskäfigen. Für die Dauer von 2-3 Wochen verfütterten wir den Gruppen IV (Kontrollen), VI und V "Altromin-Volldiät"*. Den Gruppen I, II und III wurde Na- und K-arme Kost** verabreicht, dem Futter der Untergruppe II_d zusätzlich 3% KCl beigemischt. Diese aus Trockenpulver bestehende Kost mußte mit entmineralisiertem Wasser versetzt und zu Bällchen geformt und getrocknet werden, um sie einmal besser verfüttern zu können und zum anderen haltbarer zu machen.

Alle Tiere bekamen ad libitum zu trinken. Die Gruppen IV und I erhielten ausschließlich elektrolytfreies Wasser, die Untergruppen der Gruppen II und VI bekamen entmineralisiertes Wasser, dem ansteigende Mengen KCl zugesetzt war (s. Tab. I); bei den Untergruppen der Gruppen III und V geschah dies in gleicher Weise mit NaCl.

48 Stunden vor ihrer Tötung wurden die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfige gesetzt, deren Konstruktion es erlaubt, die ausgeschiedene Urinmenge aufzufangen. Die ersten 24 Stunden erhielten die Tiere weiterhin Futter und zu trinken, die letzten 24 Stunden nur noch Flüssigkeit. Während dieser Zeitspanne wurde der Urin aufgefangen, anschließend gewogen und sofort eingefroren. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Messung des Na- und K-Gehalts mit Flammenphotometer PF 5 der Firma Carl Zeiss.

*Altromin-Volldiät, vom Hersteller BO100 "altromin"-R bezeichnet, enthält 45% Gerste, 18% Hafer, 10% Mais, 6% Fischmehl, 6% Fleischfuttermehl, 5% Bierhefe, 4% Luzernegrünmehl, 3% Weizenkeime und 3% Mineral- und Wirkstoffe, u.a. 0,12% Na, 0,46% K und 0,28% Cl.

**Na- und K-arme Diät enthält 22% Casein, 64% Reisstärke DAB6. 2% raff. Sojaöl, 4% Cellulosepulver und 8% Mineral- und Wirkstoffe, wobei in der Mineralstoffmischung K und Na fehlen.

	Versuchs-anordnung	Unter-gruppe	flüssige Kost	feste Kost	Anz. d Tiere
Gruppe IV	Kontrollen		E-Wasser*	Altromin Volldiät	7
Gruppe I	Na- und K-arme Tiere		E-Wasser	Altr. Na- und K-Mangelfutter	7
Gruppe II	Ansteigende K-Zufuhr bei Na-armen Tieren	II_a	E-Wasser + 0,6% KCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
		II_b	E-Wasser + 1,5% KCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
		II_c	E-Wasser + 2,5% KCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
		II_d	E-Wasser + 2,5% KCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter + 3% KCl	6
Gruppe VI	Ansteigende K-Zufuhr bei normal ernährten Tieren	VI_b	E-Wasser + 1,5% KCl	Altromin Volldiät	5
		VI_c	E-Wasser + 2,5% KCl	Altromin Volldiät	6
Gruppe III	Ansteigende Na-Zufuhr bei K-armen Tieren	III_a	E-Wasser + 0,5% NaCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
		III_b	E-Wasser + 1,0% NaCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
		III_c	E-Wasser + 2,0% NaCl	Altr. Na- und K-Mangelfutter	6
Gruppe V	Ansteigende Na-Zufuhr bei normal ernährten Tieren	V_b	E-Wasser + 1,0% NaCl	Altromin Volldiät	5
		V_c	E-Wasser + 2,0% NaCl	Altromin Volldiät	6

*elektrolytfreies Wasser

TABELLE I:

Versuchsbedingungen der einzelnen Tiergruppen unter Berücksichtigung der im Na- und K-Gehalt variierenden flüssigen und festen Kost.

Mit Diäthyläther wurden die Tiere narkotisiert und in Rückenlage auf einer Korkplatte Brust- und Bauchhöhle eröffnet. Aus der Vena cava inferior fingen wir zwecks Hämatokritbestimmung mit je zwei silikonisierten Mikrohämatokritröhrchen Blut auf und entnahmen ferner mit paraffinierten Kanülen und Spritzen bis zu 5 ml Blut zur Bestimmung des Na- und K-Gehalts im Serum. Zur Messung der Hämatokritwerte diente das Verfahren mit der "Micro-Haematocrit-Centrifuge, Hawskley London". Das in paraffinierten Spritzen entnommene Blut wurde in ebenfalls paraffinierten Glasröhrchen 10-15 Min. lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert, danach das überstehende Serum abpipettiert und sofort unverdünnt eingefroren; später bestimmten wir flammenphotometrisch den Serum-K- und -Na-Gehalt.

Nach der Blutentnahme dekapsulierten und ektomierten wir beide Nieren, die rechte wurde halbiert und je eine halbe Niere in Schaffer'scher und 4%iger Formalinlösung fixiert. Die in Schaffer'scher Lösung fixierte halbe und die linke Niere dienten einem hier nicht abzuhandelnden Parallelversuch. Nach Fixation in Formalin und anschliessender Paraffineinbettung fertigten wir von der Niere jeden Tieres mehrere 4µ dicke Schnitte an, die nach BOWIE (1935/36) gefärbt wurden. Dabei stellten sich die Granula leuchtend blauviolett dar. Bei 1250facher lichtmikroskopischer Vergrößerung in Öl-Immersion ließ sich der Grad der Granulierung der epitheloiden Zellen gut beurteilen. Nach der Methode von HARTROFT u. HARTROFT (1953) ermittelten wir die Indexwerte. Zugrunde lagen dieser Ermittlung jeweils 300 systematisch gezählte Glomerula je Tier. Dies sowie alle anderen Untersuchungen erfolgten im Blindversuch.

ERGEBNISSE

A. Verhalten des Granulationsindex

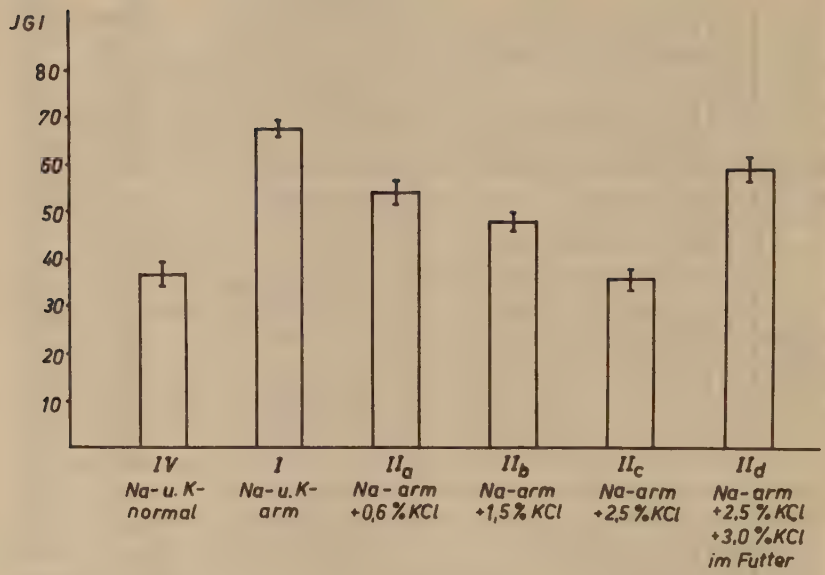
Wie aus der Tabelle II und den Graphiken I bis IV hervorgeht, ist der nach dem Verfahren von HARTROFT u. HARTROFT (1953) beurteilte und ermittelte Grad der Granulierung der e. Z. Änderungen unterworfen, die eine Abhängigkeit von der Vorbehandlung der Tiere hinsichtlich der an Natrium und Kalium variierenden Ernährung erkennen lassen. So zeigt sich, daß bei Na- und K-verarmten Tieren (Gruppe I) der mittlere JGI gegenüber dem der Kontrolltiergruppe (Gruppe IV) um nahezu das Doppelte erhöht ist. Signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe verhalten sich ebenfalls die Granulationsindices der Gruppe II mit Ausnahme der Untergruppe II_c und die der Untergruppe VI_c wie III_a. Eine signifikante Abnahme des Granulierungsgrades verglichen mit den Kontrollen findet sich bei der Gruppe V. Die übrigen Gruppen zeigen annähernd gleich hohe Indices wie die Kontrollen.

Vergleichen wir die mittleren Indexwerte der Gruppen I, II und VI mit dem der Gruppe IV, so fällt folgendes auf: (s. Tab. II und Graphik I u. II). Bei den Na- und K-arm ernährten Tieren (Gruppe I) treffen wir den höchsten JGI an, dieser fällt in der Gruppe II, die bei fortdauernder Na-armer Ernährung in den einzelnen Untergruppen steigende Mengen an KCl in der Trinkflüssigkeit zugesetzt bekam, kontinuierlich ab und zwar von dem Mittelwert der Gruppe I von $67,4 \pm 1,22$ ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$) über $54 \pm 2,04$ bei Untergruppe II_a, $47,7 \pm 1,67$ bei Untergruppe II_b bis $35,7 \pm 1,91$ bei der Untergruppe II_c. Dabei sind die Indices der Gruppe I und den Untergruppen II_a und II_b signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht (s. Tab. II). Der JGI der Untergruppe II_c mit einem Wert von $35,7 \pm 1,91$ liegt im Bereich dessen der Kontrollgruppe, die einen Gruppenmittelwert von $36,7 \pm 2,08$ aufweist. Bei weiterer Steigerung der K-Zufuhr, die nun durch zusätzliche Beimengung von KCl zur festen Nahrung erfolgte, steigt der JGI bei der Untergruppe II_d auf einen zur Untergruppe IV (Ko) signifikanten Wert von $58,3 \pm 2,02$ an. Eine ähnliche signifikante Zunahme des JGI auf $46,1 \pm 1,5$ finden wir bei der Untergruppe VI_c, bei der die Tiere ebenfalls mit hohen Dosen an KCl ernährt werden, der Na-Gehalt der Nahrung allerdings im Normbereich lag. Bei nur gering gesteigertem K- und normalem Na-Gehalt in der Nahrung, wie sie der Untergruppe VI_b verabreicht wurde, ändert sich der JGI mit dem Mittelwert von $31,1 \pm 1,49$ gegenüber den Kontrollen nur geringfügig und nicht signifikant (s. Graphik II).

Gruppe IV		Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko		aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
			IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
41		69,6	48	50	38	55	32	46	48	32,6	25,3	22,6	33,6
34,3		64	58,3	50,6	31	59,3	35,3	45,6	42,6	42,6	35,6	26,6	22
42		62	52,6	49	35,6	51,3	31	42,3	49,6	47	29	31	30,6
44,3		69,6	51,3	40,6	37	61	26	49,6	41,6	37,3	32	32	18,6
33		70	61,6	45	30	65,6	31,3	51	52,6	35,6	30,6	23,3	24
31,6		69,6	52	51	42,6	57,3		42	49,6	30	34		29
31		67											
$\bar{x}$	36,7	67,4	54	47,7	35,7	58,3	31,1	46,1	47,3	37,5	31,1	27,1	26,3
s^2	30,38	10,36	25,1	16,8	21,84	24,49	11,13	13,55	18,75	39,44	13,55	18,54	32,43
s	5,51	3,22	5,01	4,1	4,67	4,95	3,34	3,68	4,33	6,28	3,68	4,31	5,69
$s_{\bar{x}}$	2,08	1,22	2,04	1,67	1,91	2,02	1,49	1,50	1,77	2,56	1,50	1,93	2,32
p		< 0,001	<0,001	<0,005		<0,001		<0,005	<0,005			< 0,01	<0,01

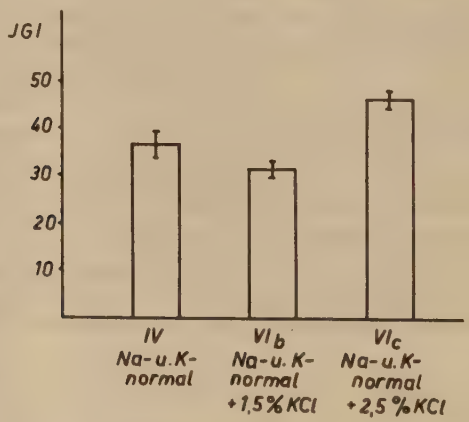
TABELLE II:
Juxtaglomerulärer Granulationsindex unter verschiedenen Diäten
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s, mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$ und das Ergebnis des Mittelwertvergleichs unabhängiger Stichproben mit dem t-Test gegenüber der Kontrollgruppe angegeben in p.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.



GRAPHIK I:

Graphische Darstellung der JGI - Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) der Gruppe IV (Kontrolltiere), I u. der Gruppe II.



GRAPHIK II:

Graphische Darstellung der JGI-Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) der Gruppe IV (Kontrolltiere) und der Gruppe VI.

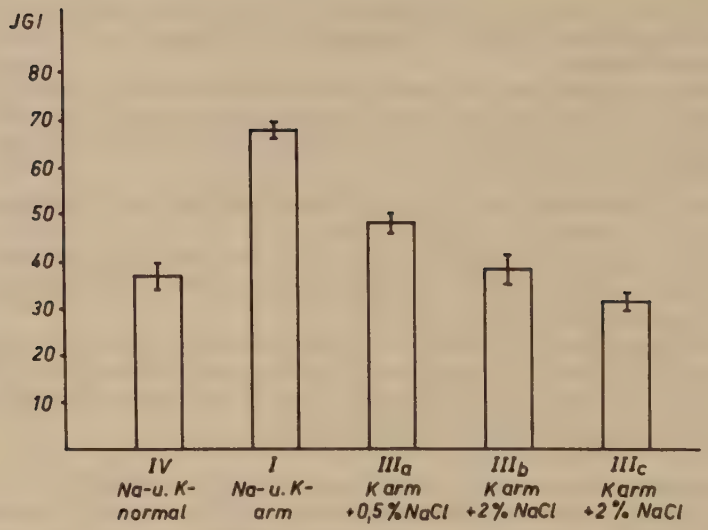
Die Mittelwertsvergleiche unabhängiger Stichproben mit Hilfe des t-Testes der Gruppe I und der Untergruppen der Gruppen II und VI untereinander ergeben:

1. einen signifikanten Unterschied im Grad der Granulierung aller Untergruppen der Gruppe II und VI gegenüber der Gruppe I, wobei die Signifikanz mit Ausnahme der Untergruppe II_d ($0,001 < p < 0,005$) bei $p < 0,001$ liegt;
2. eine signifikante Abnahme der Granulationsindices von Untergruppe II_a zu II_c und II_b zu II_c ($p < 0,001$);
3. eine signifikante Steigerung des JGI der Untergruppe II_d gegenüber II_c ($p < 0,001$) und II_b ($0,001 < p < 0,005$) und ebenso der Untergruppe VI_c gegenüber VI_b ($p < 0,001$);
4. eine signifikante Erhöhung des Granulierungsgrades der Untergruppen II_a, II_b, II_d und VI_c gegenüber II_c und VI_b, wobei p lediglich beim Vergleich der Untergruppe VI_c mit II_c kleiner als 0,005 und größer als 0,001, sonst überall kleiner als 0,001 ist.

Betrachten wir nun die mittleren Indexwerte der Gruppen I, III und V und setzen sie in Beziehung zum Gruppenmittelwert der Kontrollen (Gruppe IV), so fällt folgendes auf: (s. Tab. II) und Graphik III u. IV). Der signifikant gegenüber den Kontrollen erhöhte JGI der Gruppe I von $67,4 \pm 1,22$ verringert sich ebenfalls kontinuierlich bei den Untergruppen der Gruppe III, denen bei gleichbleibender K-armer Diät ansteigende Mengen an NaCl verfüttert wurden, wobei lediglich der JGI der Untergruppe III_a mit einem Mittelwert von $47,3 \pm 1,77$ gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht ist $0,001 < p < 0,005$, die Indexwerte der Untergruppen III_b von $37,5 \pm 2,56$ und der Untergruppe III_c von $31,1 \pm 1,5$ jedoch knapp über bzw. unter dem mittleren JGI der Kontrollen von $36,7 \pm 2,08$ liegen. Die Indexwerte der Untergruppen V_b und V_c, die mit ansteigenden Mengen an NaCl bei normalem K ernährt wurden, liegen mit den Mittelwerten $27,1 \pm 1,93$ und $26,3 \pm 2,32$ signifikant unter dem der Kontrollgruppe ($0,005 < p < 0,01$).

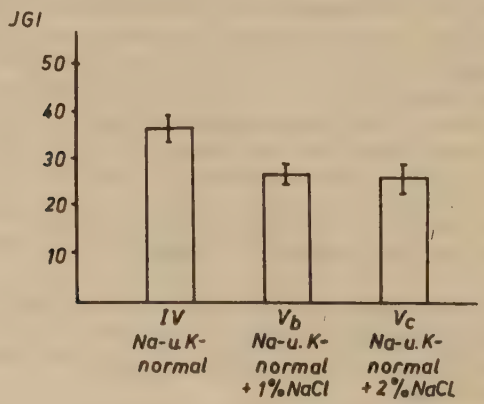
Die Mittelwertsvergleiche unabhängiger Stichproben mit Hilfe des t-Testes der Gruppen I und den Untergruppen der Gruppen III und V untereinander ergeben:

1. einen signifikanten Unterschied im JGI aller Untergruppen der Gruppen III und V gegenüber dem der Gruppe I ($p < 0,001$);
2. eine signifikante Abnahme der Granulationsindices von Untergruppe III_a zu III_c ($p < 0,001$);
3. eine signifikante Erhöhung des JGI der Untergruppe III_a gegenüber denen der Untergruppe III_c, V_b und V_c ($p < 0,001$), sowie der Untergruppe III_b gegenüber V_c ($0,005 < p < 0,01$).



GRAPHIK III:

Graphische Darstellung der JGI - Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) der Gruppe IV (Kontrolltiere), I u. der Gruppe III.



GRAPHIK IV:

Graphische Darstellung der JGI - Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) der Gruppe IV (Kontrollen) und der Gruppe V.

Überblicken wir bei den 6 verschiedenen Gruppen mit ihren Untergruppen die Mittelwerte der Granulationsindices im Zusammenhang und setzen sie in Beziehung zu der besonderen Vorbehandlung der Tiergruppen hinsichtlich der Na- und K-Zusammensetzung des Futters, so lassen sich folgende Wechselbeziehungen erkennen:

1. Bei Na-armer und bezüglich des K-Gehalts annähernd normaler Ernährung (Untergruppe II_a 0,6% KCl) kommt es zur deutlichen Erhöhung des JGI.
2. Bei K-armer und im Na-Gehalt über die Norm erhöhter Ernährung (Untergruppe III_a 0,5% NaCl) finden wir gleichfalls eine signifikante Zunahme des JGI.
3. Bei Na- und K-armer Ernährung steigt der JGI auf einen Wert an, der von denen der Untergruppen II_a und III_a signifikant verschieden ist.
4. Steigen die K-Gaben bei Na-arm ernährten Tieren über die Norm an (Untergruppe II_b und II_c), so sinken zunächst die Indices bis in Nähe des Kontrollwertes, erst bei hoher K-Zufuhr (Untergruppe II_d) erhöht sich der JGI erneut; das gleiche tritt bei Na-normal ernährten Tieren und hohen Gaben von K ein (Untergruppe VI_c).
5. Steigt die Na-Zufuhr bei K-verarmten Tieren kontinuierlich an (Gruppe III), so fallen die Indexwerte von dem gegenüber den Kontrollen erhöhten JGI der Untergruppe III_a bis in Nähe des Normbereichs ab (Untergruppe III_c). Erhöht man die Na-Zufuhr bei K-normal ernährten Tieren (Gruppe V), so läßt sich eine deutliche Verminderung des JGI nachweisen.

Zusammenfassend kommen wir zu der Feststellung, daß sowohl alleiniger Na-Mangel als auch alleiniger K-Mangel mit einer Hypergranulierung der e.Z. einhergehen, und daß diese durch kombinierten Na- und K-Mangel weiterhin verstärkt wird. Ausgesprochener K-Reichtum führt stets zu einer Hypergranulierung, während Na-Reichtum nur dann eine Degranulierung nach sich zieht, wenn kein K-Mangelzustand vorliegt.

B. Verhalten der Serum-Natrium, Serum-Kalium- und Hämatokritwerte

Ausgehend von der Tatsache, daß eine im K- und Na-Gehalt nach oben dargelegter Art variierte Nahrungszufuhr zu einer Änderung der Granulierung der e. Z. führt, liegt die Frage nach dem Verhalten der Serum-Na- und Kaliumwerte nahe. Vergleicht man hierzu die in Tab. III angegebenen Serum-Na-Werte, so lassen sich signifikante Differenzen zwischen den Werten mehrerer Gruppen ermitteln. Wie in der untersten Zeile der Tab. III angegeben, zeigen sich bei dem Mittelwertsvergleich nach dem t-Test bei allen Gruppen mit Ausnahme der Gruppe V gegenüber den Kontrollen (Gruppe IV) signifikant niedrigere Serum-Na-Werte.

Beim Vergleich aller Gruppen bzw. Untergruppen gegeneinander resultiert, daß mit Ausnahme der Gruppe IV (Ko) sowie der Untergruppen VI_b und V_c alle anderen Gruppen gegenüber der Untergruppe V_b signifikant niedrigere Werte aufweisen, wobei bei den Gruppen I und III, sowie den Untergruppen II_a und II_d $p < 0,001$, bei den Untergruppen II_b, II_c und VI_c $0,001 < p < 0,005$ ist. Auch die Untergruppe V_c verhält sich gegenüber den Untergruppen II_a und II_d ($0,001 < p < 0,005$) sowie der Gruppe III ($p < 0,001$), die allesamt niedrigere Werte aufweisen, signifikant verschieden. Ferner liegt der Serum-Na-Wert der Untergruppe III_a signifikant unter denen der Gruppe I ($p < 0,001$ und der Untergruppe VI_b ($0,001 < p < 0,005$).

Versucht man diese signifikanten Differenzen mit der verabreichten Nahrung in Zusammenhang zu bringen, so läßt sich keine Kausalität erkennen. Zwar finden wir bei Na-verarmten Tieren (Gruppe I und II) einen zu den Kontrollen verringerten Serum-Na-Spiegel jedoch auch bei Na-normal ernährten Tieren (Gruppe VI) und Kaliummangeltieren mit steigend hoher NaCl-Ernährung (Gruppe III) ist der Serum-Na-Gehalt signifikant vermindert. Besonders Na-reiche Ernährung (Gruppe V) führt nicht zu einem gegenüber den Kontrollen vermehrten Serum-Natrium-Gehalt. Allerdings ist auffällig, daß beim Vergleich der Untergruppen III_b und III_c mit V_b und V_c, bei denen jeweils das in der Nahrung zugeführte NaCl annähernd gleich hoch liegt - die Tiere der Untergruppen V_b und V_c erhalten jeweils um 0,12% NaCl mehr in der Nahrung - die Serum-Na-Werte der K-normal ernährten Tiere (Gruppe V) signifikant über denen der K-arm ernährten (Gruppe III) liegen ($p < 0,001$), also möglicherweise dem K-Mangel ein bezüglich des Serum-Natriums depressiver Effekt zukommt. Allerdings führt K-Mangel bei Na-verarmten Tieren (Gruppe I) nicht zu einer zusätzlichen Verminderung des Serum-Na-Wertes, dieser ist sogar gegenüber dem der Untergruppe III_a signifikant höher.

Gruppe IV		Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko		aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
			IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
	135	134	117	127	127	117	127	118	112	115	122	134	133
	142	124	112	128	124	118	127	124	113	119	117	142	134
	148	127	115	129	125	122	130	115	118	125	125	137	126
	139	122	119	123	112	130	117	124	120	119	122	148	128
	132	124	127	112	126	121	132	135	112	118	119	134	
	147	122	121	124	115	120		122	115	113	119		135
	132	123											
$\bar{x}$	139,3	125,1	118,5	123,8	121,5	121,3	126,6	123	115	118,2	120,7	139	131,2
s^2	44,69	18,27	27,1	39,02	40,3	21,52	33,3	47,2	11,2	17,06	8,36	36,0	15,7
s	6,68	4,27	5,21	6,25	6,35	4,64	5,77	6,87	3,35	4,13	2,89	6,0	3,96
$s_{\bar{x}}$	2,53	1,62	2,12	2,55	2,59	1,89	2,58	2,80	1,37	1,69	1,18	2,68	1,77
p		<0,001	<0,001	<0,005	<0,001	<0,001	<0,01	<0,005	< 0,001	<0,001	<0,001		

TABELLE III:

Darstellung der Serum-Natrium-Werte in mVal/l bei den Tieren der verschiedenen Gruppen
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s, mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$ und das Ergebnis des Mittelwertvergleichs unabhängiger Stichproben mit dem t-Test gegenüber der Kontrollgruppe angegeben in p.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

Der Versuch, eine Korrelation zwischen Na-Serum-Werten und den Granulationsindices herzustellen, scheitert. Vergleicht man beispielsweise Gruppe I mit der Untergruppe III_a, so liegt der JGI der Gruppe I signifikant über dem der Untergruppe III_a, ebenfalls höher ist der Serum-Na-Gehalt der Gruppe I. Könnte man hier also eine direkte Proportionalität aufstellen, so hält sie dem Gruppenvergleich VI_b gegen III_a nicht stand. Hier liegen die Verhältnisse umgekehrt proportional: während der JGI der Gruppe III_a signifikant über dem der Gruppe VI_b liegt, verhalten sich die Serum-Na-Werte genau umgekehrt.

Wie aus Tabelle IV zu ersehen, bewegen sich die Serum-K-Werte zwischen dem höchsten Wert 4,8 mVal/l (Untergruppe II_d) und dem tiefsten 3,1 mVal/l (Untergruppe III_b). Beim Mittelwertsvergleich unabhängiger Stichproben nach dem t-Test, lassen sich keine aussagekräftigen signifikanten Unterschiede ermitteln. Der t-Test angewandt auf die beiden angegebenen Gruppen liefert ein $0,01 < p < 0,02$, welches in Anbetracht der geringen Zahl Tiere je Gruppe als nicht verwertbar erscheint. Es ist also festzustellen, daß weder K-Verarmung noch K-Anreicherung eine Änderung des Serum-K-Spiegels bedingt. Genausowenig besteht eine offensichtliche Beziehung zwischen diesen Serum-Elektrolyt-Werten und dem Grad der Granulierung der e. Z.

Gruppe IV	Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko	aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
		IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
4,2	4,5	3,8	3,9	4,8	4,0	3,65	3,8	2,2	4,5	3,6	5,55	4,2
4,4	4,4	3,6	4,1	4,0	7,0	4,35	4,4	2,5	3,3	2,8	3,65	4,1
4,2	4,7	3,8	3,9	5,9	3,5	3,95	3,85	4,1	2,5	3,1	4,8	3,8
4,7	3,6	4,0	3,9	3,9	5,2	3,85	3,85	7,0	2,8	4,7	4,2	4,2
4,25	4,1	3,6	5,3	4,1	5,1	4,9	4,5	2,8	2,7	2,8	5,15	4,5
4,5	5,9	3,8	4,5	4,3	4,4		3,9	3,1	2,6	2,8		4,7
4,8	4,4											
$\bar{x}$ 4,3	4,5	3,8	4,3	4,5	4,8	4,1	3,9	3,6	3,1	3,3	4,7	4,3
s^2 0,06	0,50	0,02	0,31	0,57	1,51	0,25	0,10	3,17	0,57	0,57	0,57	0,10
s 0,24	0,71	0,15	0,55	0,76	1,23	0,50	0,31	1,78	0,76	0,75	0,76	0,31
$s_{\bar{x}}$ 0,09	0,27	0,06	0,23	0,31	0,50	0,22	0,13	0,73	0,31	0,31	0,34	0,13
p												

TABELLE IV:
Darstellung der Serum-Kalium-Werte in m/Val/l bei den Tieren der verschiedenen Gruppen
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s und mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

Die nach dem t-Test verglichenen mittleren Hämatokritwerte (HKW) der verschiedenen Gruppen erbringen bei der von uns als aussagekräftig angenommenen Signifikanzgrenze ($p < 0,01$) nur in einigen Fällen signifikante Unterschiede (Tab. V). So liegt beim Vergleich mit den Kontrollen, die einen Mittelwert von $44 \pm 0,61$ Vol% ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) aufweisen, nur der HKW der Gruppe I mit $47 \pm 0,49$ Vol% signifikant über ($0,001 < p < 0,005$) und der HKW der Untergruppe V_b mit $41 \pm 0,83$ Vol% signifikant unter der Norm ($0,005 < p < 0,01$). Beim Gruppenvergleich untereinander ergeben sich ferner signifikante Unterschiede der Gruppe I gegenüber den Untergruppen II_d und III_b ($0,005 < p < 0,01$), der Gruppe IV und Untergruppe III_c ($0,001 < p < 0,005$) sowie den Gruppen VI und V und Untergruppen II_c und III_c ($p < 0,001$).

Mißt man den Hämatokritwerten eine Aussage bezüglich der Blutvolumenverhältnisse bei, so hieße dies, eingehend auf die in Tab. V dargestellten Werte, daß bei Natriumverarmung und zusätzlicher Kaliumverarmung eine gegenüber der Norm signifikante Hypovolämie auftritt (Gruppe I), während bei Natriumarmut mit normaler bzw. erhöhter K-Zufuhr (Gruppe II) sich die Hämatokritwerte und damit die Blutvolumina im Normbereich bewegen. Also bedingt Na-Mangel nur im Zusammenhang mit K-Mangel eine Hypovolämie, während die Volumenverhältnisse bei alleinigem Na-Mangel (Gruppe II) oder bei alleinigem K-Mangel (Gruppe III) der Norm entsprechen. Demgegenüber tritt eine Hypervolämie nur dann unter Na-reicher Ernährung ein, wenn die K-Zufuhr nicht vermindert ist (vergl. Gruppe III und V).

Bei dem Vergleich der Hämatokritwerte mit dem Grad der Granulierung der e. Z. wird deutlich (vergl. Tab. II und V), daß der höchste HKW mit dem höchsten JGI einhergeht (Gruppe I), und andererseits niedrige Hämatokritwerte mit verminderter Granulierung korrelieren (Gruppe V).

Gruppe IV		Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko		aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
			IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
42,5		47	40,5	41,25	42	39,75	43	45	45	48	44,5	41	46,5
45,75		46,5	44	44,5	45	46,25	41,75	41,75	42,5	42,5	44,5	38,6	41
43,75		46	44	43,75	44,75	40	43	43	42	43	41,5	43,25	39,5
45,75		47	43,75	43,5	41	44,25	41,75	41,75	47	41	46,5	40,5	40,5
41,75		45	47,25	48,75	42,5	46	40,75	41	44,5	43,5	40,5	42,5	40,75
43		49	41,75	46,5	42,75	38,5		44,75	46	42	43		40,5
45		49											
$\bar{x}$	44	47	44	45	43	43	42	43	45	43	43	41	41
s^2	2,58	1,70	5,33	6,79	2,47	11,84	0,92	2,82	3,80	5,97	4,84	3,43	6,36
s	1,61	1,30	2,30	2,60	1,57	3,44	0,96	1,68	1,95	2,44	2,20	1,85	2,52
$s_{\bar{x}}$	0,61	0,49	0,94	1,06	0,64	1,40	0,43	0,69	0,79	1,00	0,90	0,83	1,03
p		< 0,005										< 0,01	

TABELLE V:
Darstellung der Hämatokritwerte der einzelnen Versuchstiere in Vol%
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s, mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$ und das Ergebnis des Mittelwertvergleichs unabhängiger Stichproben mit dem t-Test gegenüber der Kontrollgruppe angegeben in p.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

C. Verhalten der Urinmenge und der Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin:

Die in den Tabellen VI, VII und VIII aufgezeichneten Werte schwanken innerhalb der Gruppen derart stark, so daß auf eine statistische Auswertung wie z.B. den Mittelwertsvergleich nach dem t-Test verzichtet werden muß. Trotzdem lassen sich einige Kriterien herausstellen, die im folgenden beschrieben werden.

In der Tab.VI sind die in 24 Stunden ausgeschiedenen Urinmengen in Gramm aufgezeigt; dabei fällt auf, daß die höchsten Ausscheidungsmengen bei den Tieren anzutreffen sind, die Na-reich ernährt wurden. So schwanken die Tagesurinmengen zwischen 12,75 g/24h (Untergruppe III_c) und 27,37 g/24h (Untergruppe III_a) und sind damit gegenüber den Kontrollen (Gruppe IV) mit 11,64 g/24h deutlich erhöht.

Gegenüber den Kontrollen verminderte Urinausscheidung finden wir bei K-reich ernährten Tieren, hier liegen die Urinmengen zwischen 3,83 g/24h (Untergruppe VI_c) und 7,21 g/24h (Untergruppe II_d). Allein die Untergruppe II a macht hiervon eine Ausnahme, denn sie weist einen gegenüber den Kontrollen gering erhöhten Mittelwert von 12,28 g/24h auf.

Gemeinsame Na- und K-Restriktion setzen ebenfalls die Urinausscheidung auf einen Wert von 6,13 g/24h herab.

Gruppe IV	Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko	aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
		IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
7,95	5,20	7,16	5,63	3,74	3,48	7,87	4,71	33,45	15,89	11,85	15,55	4,2
12,72	4,47	8,18	3,20	7,38	5,68	4,60	3,01	21,03	13,23	8,15	29,66	29,14
20,42	9,43	12,03	9,18	4,14	5,14	10,52	5,59	34,13	16,09	11,22	37,62	14,14
	6,85	16,27	11,68	4,69	8,47	2,04	3,37	31,29	13,27	29,68	29,70	28,13
10,35	2,06	4,67	4,41	4,12	13,27	6,66	2,51	34,22	5,85	10,08	14,40	9,85
13,52	8,75	24,56	3,55	2,67	7,21			10,11	29,23	5,53		
4,90												
$\bar{x}$ 11,64	6,13	12,28	6,31	4,56	7,21	6,34	3,83	27,37	15,59	12,75	25,39	17,09

TABELLE VI:
Darstellung der Urinausscheidungsmengen der einzelnen Versuchstiere in g/24h

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

In der Tabelle VII sind die Werte der Urin-Na-Konzentration in mVal/l und der effektiven Na-Ausscheidung in mg/24h wiedergegeben. Die Kontrollgruppe zeigt eine mittlere Na-Konzentration von 29 mVal/l bei einer Gesamtausscheidung von 0,64 mg/24h. Von diesen Werten weichen einmal die Na-arm ernährten nach unten und die Na-reich ernährten Gruppen nach oben ab. Bei den Gruppen I und II variieren die Na-Konzentrationen zwischen 13 mVal/l (Untergruppe II_d) und 28 mVal/l (Gruppe I), die effektiven Ausscheidungsmengen zwischen 0,18 mg/24h (Untergruppe II_d) und 0,49 mg/24h (Gruppe I). Es gilt also festzuhalten, daß trotz Na-Restriktion alle Tiere über die Niere Natrium verlieren. Eine hohe Konzentration von Na im Urin und eine Hypernatriurie finden wir bei den Na-reich ernährten Tieren (Gruppe III, V). Innerhalb der Gruppe III steigen beide Werte kontinuierlich an, entsprechend der von Untergruppe zu Untergruppe vermehrten Zufuhr von Natrium und zwar von 93 mVal/l (Untergruppe III_a) über 181 mVal/l (Untergruppe III_b) auf 336 mVal/l (Untergruppe III_c) bzw. von 5,81 mg/24h über 5,86 mg/24h auf 9,8 mg/24h. Bei der Untergruppe V_b liegen die Urin-Na-Werte mit 108 mVal/l bzw. 5,51 mg/24h in etwa auf der gleichen Höhe wie bei Untergruppe III_b (181 mVal/l bzw. 5,86 mg/24h) was auch der bei beiden Gruppen annähernd gleichhohen Zufuhr an Na entsprechen würde. Die Werte der Untergruppe V_c entsprechen denen der Untergruppe III_c (317 mVal/l bzw. 10,73 mg/24h gegenüber 336 mVal/l bzw. 9,80 mg/24h) und scheinen daher ebenfalls mit der Na-Zufuhr zu korrelieren. Aus dem Rahmen fällt die Untergruppe III_a. Hier wird trotz einer gegenüber den Kontrollen (Gruppe IV) nur um das 4-fache erhöhten Na-Zufuhr (vergl. Tab.I) bereits das 9-fache an Natrium, nämlich 5,81 mg/24h ausgeschieden. Der Anstieg der Urin-Na-Konzentration auf 93 mVal/l also auf das 3-fache im Vergleich zu den Kontrollen, steht mit der um das 4-fache erhöhten Na-Zufuhr besser im Einklang.

Gruppe IV	Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko	aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
		IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
65	18	37	22	20	6	87	40	92	170	365	178	450
30	28	17	24	15	6	88	42	94	219	350	67	250
8	85	13	36	13	20	42	18	94	190	335	78	327
	10	16	16	22	23	69	47	97	167	325	78	221
15	10	18	14	11	10	32	20	85	237	316	137	336
15	19	8	38	24	15			95	104	325		
52												
$\bar{x}$ 29	28	18	25	18	13	64	33	93	181	336	108	317
0,64	0,49	0,43	0,35	0,18	0,23	0,87	0,29	5,81	5,86	9,80	5,51	10,73

TABELLE VII:
Darstellung der Urin-Natrium-Werte in mVal/l der verschiedenen Versuchsgruppen
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe der Mittelwert $\bar{x}$. Darunter in den abgeteilten Kästchen die mittlere effektive Na-Ausscheidung in mg/24h je Gruppe.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

Die Urin-K-Werte verhalten sich direkt proportional zur K-Zufuhr (Tab. VIII). Bei den K-normal ernährten Tieren (Gruppe IV und V) schwanken die Werte für die effektive Ausscheidung zwischen 1,95 mg/24h (Untergruppe V_b) und 2,53 mg/24h (Untergruppe V_c), die mittleren Konzentrationen weichen stärker voneinander ab und zwar von 27 mVal/l (Untergruppe V_b) bis 72 mVal/l (Gruppe IV). Bei den K-arm ernährten Tieren der Gruppen I und III treffen wir eine gegenüber den Kontrollen (Gruppe IV) deutlich erniedrigte K-Ausscheidung und -Konzentration im Urin an; die Werte bewegen sich zwischen 0,15 mg/24h (Gruppe I) und 0,85 mg/24h (Untergruppe III_c) bzw. zwischen 6 mVal/l (Untergruppe III_a) und 17 mVal/l (Untergruppe III_c). Vermehrte K-Zufuhr (Gruppe II u. VI) führt zu beträchtlichen Anstiegen beider Werte im Harn. Bei manchen Tieren der Gruppe VI liegen die Werte außerhalb des Meßbereichs des Flammenphotometers, also weit über 300 mVal/l. Die bei der Gruppe II noch meßbaren Urin-K-Konzentrationen und effektiven Ausscheidungsmengen steigen von Untergruppe zu Untergruppe entsprechend der ansteigenden K-Zufuhr kontinuierlich von 79 mVal/l (Untergruppe II_a) über 166 mVal/l (Untergruppe II_b), 289 mVal/l (Untergruppe II_c) auf 338 mVal/l (Untergruppe II_d) bzw. von 3,65 mg/24h über 3,79 mg/24h, 5,22 mg/24h auf 9,48 mg/24h an.

Gruppe IV	Gruppe I	Gruppe II				Gruppe VI		Gruppe III			Gruppe V	
Ko	aNa aK	AK aNa				AK nNa		ANa aK			ANa nK	
		IIa	IIb	IIc	IId	VIb	VIc	IIIa	IIIb	IIIc	Vb	Vc
132	4	76	208	246	425	306	> 300	5	8	12	46	71
60	10	80	246	350	380	> 300	> 300	6	9	20	10	25
15	8	89	140	285	270	> 300	270	5	9	14	10	54
	3	75	124	225	265	> 300	> 300	6	7	19	10	30
50	3	89	130	293	385	> 300	324	6	7	15	57	61
43	17	67	149	335	300			7	8	22		
134	4											
$\bar{x}$ 72	7	79	166	289	338	> 300	> 300	6	8	17	27	48
2,52	0,15	3,65	3,79	5,22	9,48			0,60	0,49	0,85	1,95	2,53

TABELLE VIII:
Darstellung der Urin-Kalium-Werte in mVal/l der verschiedenen Versuchsgruppen
Unter den Einzelwerten jeder Gruppe der Mittelwert $\bar{x}$. Darunter in den abgeteilten Kästchen die mittlere effektive K-Ausscheidung in mg/24h je Gruppe.

Ko = Kontrolltiere; aNa aK = Na-arme und K-arme Tiere; AK aNa = Ansteigende Mengen K bei Na-armen Tieren; AK nNa = Ansteigende Mengen K bei Na-normalen Tieren; ANa aK = Ansteigende Mengen Na bei K-armen Tieren; ANa nK = Ansteigende Mengen Na bei K-normalen Tieren.

DISKUSSION

Die von HARTROFT u. HARTROFT (1953) an Ratten und von MEYER und MITTMEYER (1967) an Mäusen erhobenen Befunde, daß salzarme Ernährung zu einer Zunahme und NaCl-reiche Ernährung zu einer Abnahme des JGI führen, können durch vorliegende Untersuchungen bestätigt werden. Die mit 0,6% KCl in der Trinkflüssigkeit und sonst Na-arm ernährte Untergruppe II_a (die im Trinkwasser zugeführte Menge an Kalium bedingt annähernd eine ausgeglichene Kaliumbilanz) zeigt einen JGI ($\bar{x} \pm s = 54 \pm 2,04$), der gegenüber dem der Kontrolltiergruppe ($36,7 \pm 2,08$) signifikant erhöht ist, andererseits führt gesteigerte Na-Zufuhr bei der Gruppe V (1% NaCl bzw. 2% NaCl zur Volldiät zusätzlich) zu signifikanter Abnahme des JGI ($27,1 \pm 1,93$ bzw. $26,3 \pm 2,32$).

Die These von HARTROFT u. HARTROFT (1953), daß der Grad der Granulierung der e. Z. vom Serum-Na-Spiegel abhängen könne und zu ihm in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis stände, läßt sich durch unsere Befunde nicht eindeutig stützen. Zwar konnten wir im Gegensatz zu MITTMEYER (1968) durch Variation der NaCl-Zufuhr Schwankungen im Serum-Na-Gehalt erzeugen - bei den Na-arm ernährten Tieren der Gruppe I und II liegt die Serum-Na-Konzentration signifikant unter der Norm, ebenso bei den Kalium-arm und mit ansteigenden Mengen an NaCl gefütterten Tieren der Gruppe III (auf diesen auffälligen Befund wird noch eingegangen) - jedoch zeigt sich eine negative Korrelation zum JGI nur bei einem Teil der Gruppen, so bei Gruppe I, Untergruppe II_a, II_b, II_d und Untergruppe III_a, nicht aber bei Untergruppe II_c, III_b und III_c (vergl. Tab.II und III).

Ist auf Grund dieser Ergebnisse eine Einflußnahme des Plasma-Natriums auf die sekretorische Aktivität der juxtaglomerulären Zellen nicht völlig auszuschließen, so ist es nach unseren Untersuchungen eher unwahrscheinlich, in der Menge des zirkulierenden Blutvolumens - hier angegeben durch den HKW - den alleinigen Faktor zu sehen, auf den der JGA reagiert (MITTMEYER 1968). Zwar finden wir ein konkordates Verhalten von JGI und HKW bei den Gruppen I und V, jedoch fehlt eine solche direkte Beziehung bei den Untergruppen II_a, II_b, II_d, VI_c und III_a; hier stehen hohe Indexwerte Hämatokritwerten gegenüber, die im Normbereich liegen (vergl. Tab.II und V).

Können somit beide in unserem Experiment erfaßten Parameter die z. T. hochsignifikanten Unterschiede zwischen den Granulationsindices der einzelnen Tiergruppen nicht erklären, so muß danach gefragt werden, in wie weit die Kaliumbilanz auf die sekretorische

Aktivität der e. Z. regulierend Einfluß hat. MULLER u. Mitarbeiter (1968) stellten in Untersuchungen am gesunden Menschen fest, daß bei chronisch - diätetischem Natriumentzug die tägliche Zufuhr von 200 mVal Kalium eine Abnahme der Reninaktivität im Plasma bewirkt, während Natrium-arme Diät plus Kaliumentzug einen Anstieg des Plasmarenins bewirken. Auch bei den von WOLFF u. Mitarbeitern (1968) beschriebenen Fällen weiblicher Patienten, die an einem sogenannten "Pseudo-BARTTER-Syndrom" litten - dies ist eine von WOLFF (1967) herausgestellte Krankheitseinheit, bei der infolge Anorexia nervosa, psychogenem Erbrechen, chronischen Laxantien - oder Saluretika-Abusus Kalium- und Natriumverluste mit sekundärer Hypovolämie und sekundärem Hyperaldosteronismus auftreten - konnte ein gegenüber den Normalwerten (4-20 units per litre) deutlich erhöhter Plasmareninspiegel beobachtet werden (680 u/l), der erst nach Kaliumsubstitution wieder nahezu Normalwerte erreichte (83 u/l). Allein der Ausgleich des Blutvolumens durch Infusion bewirkte zwar einen Abfall der Reninaktivität, jedoch blieb sie mit 155 u/l noch deutlich erhöht. (Zitiert wurde ein besonders aufschlußreicher Fall mit Anorexia nervosa). MULLER u. Mitarbeiter (1968) berichteten analog von einer Patientin mit chronischen Laxantien-Abusus, bei der alle erforderlichen Kriterien für ein Pseudo-BARTTER-Syndrom erfüllt waren. Unter zusätzlichem Salzentzug (bei bestehender krankheitsbedingter negativer Kaliumbilanz) stiegen die anfangs hohen Plasmareninwerte weiterhin an (von 245 auf 281 m ug/l/min.), um erst nach korrigiertem Kaliumdefizit wieder in Normbereiche abzufallen (15 ug/l/min.). Im Gegensatz zu KLAUS u. Mitarbeitern (1968), der für die erhöhte Plasmareninaktivität bei einer von ihm beobachteten Patientin mit Anorexia nervosa in erster Linie einen Natriummangel mit Verminderung des Extracellulärvolumens und damit auch des Plasmavolumens verantwortlich macht, ziehen WOLFF u. Mitarbeiter (1968) sowie MULLER u. Mitarbeiter (1968) primär den Kaliumverlust bzw. die mangelnde Kaliumzufuhr als Ursache einer Stimulation der Reninsekretion in Betracht, wobei es nach MULLER u. Mitarbeiter (1968) nicht unbedingt notwendig ist, den Blutkaliumspiegel zu ändern. Setzt man die Höhe des Plasma-Renins als Maß für den Grad der Aktivität des JGA, so wäre der histologische Nachweis einer Hyperplasie mit Hypergranulierung der e. Z. bei Patienten mit Pseudo-BARTTER-Syndrom zu fordern.

Die mittels Planimetrie durchgeführten morphometrischen Untersuchungen der Niere einer infolge chronischen Laxantienabusus an einem Pseudo-BARTTER-Syndrom erkrankten Frau, ergaben eine gegenüber der Norm deutliche Vergrößerung der JGZ-Komplexe

(MEYER 1969), gleichfalls gelang SCHÜRHOLZ u. Mitarbeitern (1967) der elektronenmikroskopische Nachweis einer starken sekretorischen Aktivität der e. Z. Bei einem weiteren Fall von chronischem Laxantienabusus (SCHMID u. PULVER 1967) mit den Symptomen eines Pseudo-BARTTER-Syndroms und nachgewiesen überhöhter Reninaktivität ließ sich ebenfalls eine eindeutige Hyperplasie des JGA beobachten.

Betrachten wir nun unsere Untersuchungsergebnisse unter diesen Gesichtspunkten, so läßt sich eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich des JGI erkennen.

Bei Na- sowie K-arm ernährten Tieren (Gruppe I) beobachteten wir einen besonders hohen Grad der Granulierung (67,4 $\pm$ 1,22), ebenso ist der JGI bei den K-armen Tieren der Untergruppe III_a mit überkompensierter NaCl-Zufuhr (0,5% NaCl) auf 47,3 $\pm$ 1,77 gegenüber den Kontrollen (Gruppe IV) mit 36,7 $\pm$ 2,08 stark erhöht. Führt man Na-armen Tieren wachsende Mengen an Kalium zu (Gruppe II), so fällt der JGI zunächst kontinuierlich bis auf Normalwerte ab (Untergruppe II_a: 54 $\pm$ 2,04, II_b: 47,7 $\pm$ 1,67, II_c: 35,7 $\pm$ 1,91), um erst bei hohen Kaliumgaben (2,5% KCl im Trinkwasser und 3% KCl im Futter, Untergruppe II_d) plötzlich auf 58,3 $\pm$ 2,02 anzusteigen. Die mit ansteigenden Mengen NaCl ernährten Kaliummangeltiere (Gruppe III) weisen einen vergleichsweise geringeren Abfall des JGI auf als Tiere mit ausgeglichener Kaliumbilanz (Gruppe V), was in Anbetracht der Hemmung des JGA durch Na-Reichtum (HARTROFT u. HARTROFT 1953, MEYER u. MITTMEYER 1967) auf einen den JGA aktivierenden Effekt des Kaliummangels schließen läßt (s. Tab. II). Kaliummangel alleine und besonders in Verbindung mit Na-Restriktion stimuliert also die e. Z., während K-Zufuhr bei Natriumentzug zunächst ihre sekretorische Aktivität hemmt, sie aber bei hohen Dosen (auch bei normaler Natriumbilanz, vergl. Untergruppe VI_c) steigert.

Während bisher dem Kalium als Regulator der Aktivität der e. Z. (HARTROFT u. SOWA 1964) und damit der Reninaktivität im Plasma (FRIEDMAN, FREED u. ROSEMANN 1952) nur eine geringe oder keine Bedeutung beigemessen wurde, kommen wir in Analogie zu MULLER u. Mitarbeiter (1968) wie WOLFF u. Mitarbeiter (1968) zu dem Schluß, daß neben der Natriumbilanz sowie den anderen oben erwähnten Faktoren auch die Kaliumbilanz den JGA beeinflußt. Offen ist allerdings die Frage, über welchen Mechanismus Kalium auf den JGA Einfluß gewinnt. Zumindest was den stimulierenden Effekt des K-Mangels betrifft, soll dieses Problem im folgenden erörtert werden.

Seit langem ist bekannt, daß chronischer Kaliummangel bei Mensch und Tier zu Nierenschädigungen führt, die sich in Veränderungen von Bau und Funktion der Nieren äußern und für die CONN u. JOHNSON (1956) die Bezeichnung "Kaliopenische Nephropathie" vorgeschlagen haben. Neben einer histologisch faßbaren charakteristischen Vakuolisierung der Tubuluszellen und Veränderungen der Zellorganellen sowohl der Tubulus - als auch Sammelrohrepithelien - wir verweisen auf eine übersichtliche Zusammenstellung dieser histologischen Kriterien von WOERNLE (1969) - ist die Störung der Harnkonzentrationsfähigkeit besonders kennzeichnend für diese Erkrankung. In Tierversuchen an Ratten, konnte diese Nierenfunktionsstörung durch K-arme Diät bereits nach fünf bis zehn Tagen erzeugt werden (MORRISON u. PANNER 1964). Außer einer Hyposthenurie fanden sich noch weitere Störungen wie Polyurie und Polydipsie (BROKAW 1953, HOLLANDER u. Mitarbeiter 1957).

Die Ursache des renalen Konzentrationsdefektes bei Kaliummangel wird heute von der Mehrzahl der Autoren in einer verminderten Ansammlung osmotisch wirksamer Substanzen in der Papille gesehen. Allerdings bestehen bisher noch keine einheitlichen Vorstellungen über das Zustandekommen dieser verminderten Osmolalität.

So vermuteten MANITIUS u. Mitarbeiter (1960) aufgrund histologischer Befunde bei K-Mangel eine Behinderung der Na-Rückresorption aus den Sammelrohren. Eine Störung des Gegenstromprinzips infolge herabgesetzter Natriumkonzentration in der Papille diskutierten auch EIGLER u. Mitarbeiter (1962), die bei K-arm ernährten Ratten im Konzentrationsversuch einen wesentlich flacheren Anstieg der Na-Konzentration im Nierenmark zur Papillenspitze hin beobachteten als bei Normaltieren. Die verminderte Na-Konzentration in der Papille, die von WILSON u. KISSANE (1962) sowie SPARGO u. PENKSA (1963) bestätigt werden konnte, deuteten sie nicht nur als Folge einer verminderten Na-Resorption aus den Sammelrohren, sondern sie zogen auch die Möglichkeit einer Störung der "Natriumpumpe" im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife in Betracht. Letzterer Meinung schlossen sich auch BUCKALEW u. Mitarbeiter (1967) an. WOERNLE (1969) hält gleichfalls aufgrund histometrischer Untersuchungen am Nierenmark der Ratte eine verminderte Na-Transportleistung der Mittelstück- und Sammelrohrepithelien als Ursache für die verringerte Ansammlung von Na in der Papille bei K-Mangel für wahrscheinlich. Weniger in der Schädigung des Na-Transportsystems sahen McDONALD u. Mitarbeiter (1962) die Erklärung für die verringerte Na-Konzentration der Papille, als in einer Abnahme der Permeabilität für Wasser und Elektrolyte, bedingt durch die von ihnen elektronenmikroskopisch

nachgewiesenen Basalmembranverdickungen im Bereich der Henle'schen Schleife. Nach JONES u. Mitarbeitern (1965) wurde für die verminderte Osmolalität in der Papille bei K-Mangel der verringerte Zustrom von Tubulusflüssigkeit und damit von Na in die aufsteigende Henle'sche Schleife verantwortlich gemacht, was SCHWARTZ u. RELMAN (1967) durch eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zu erklären versuchten.

Die beiden Ansichten, einmal eines verminderten Einflusses von Na in die aufsteigende Henle'sche Schleife und zum anderen einer Störung der Na-Resorption in diesem Bereich, die beide geeignet sind, die nachgewiesen verringerte Na-Konzentration in der Papille zu erklären, finden ihr Pendant in einem Na-Stau bzw. einer vermehrten Na-Ausscheidung. Nach BLACK u. MILNE (1952) sowie BLAHD u. BASSETT (1953) kam es bei einem am Menschen experimentell erzeugten K-Mangel zur Na-Retention, die sich oft in Form von Ödemen äußerte (FOURMANN u. HERVEY 1955). Andererseits zeigten die Mehrzahl der Patienten mit Pseudo-BARTTER-Syndrom erhöhte Na-Ausscheidungen im Urin (WOLFF u. Mitarbeiter 1968, MULLER 1968).

Sprechen diese Befunde auf der einen Seite für die Unfähigkeit der Niere, Natrium bei gegebenem K-Mangelzustand in genügender Menge auszuscheiden, so deuten andererseits Versuche an K-arm ernährten Hunden und Ratten (MANITIUS u. Mitarbeiter 1960), bei denen selbst bei NaCl-freier Diät ständig kleine Mengen an Salz über die Nieren verloren gingen, auf einen zusätzlichen Defekt der Na-Rückresorption hin.

Auch unsere Versuche zeigen einen Na-Verlust bei K-arm ernährten Tiergruppen (s. Tab. VII). Die Gruppe I (Na- und K-arm) weist im Urin eine im Vergleich zu den Kontrollen (Gruppe IV) kaum verschiedene Na-Konzentration auf (28 mVal/l gegenüber 29 mVal/l); ebenso ist die effektive Ausscheidung trotz Na-armer Diät nicht wesentlich von den Normaltieren verschieden (0,47 mg/24h gegenüber 0,64 mg/24h). Bei der Gruppe III (ansteigende Zufuhr von NaCl bei K-armer Basaldiät) ist eine Aussage über einen renalen Na-Verlust schwierig, da nicht ohne weiteres entschieden werden kann, inwieweit die hohe Na-Ausscheidung im Urin nicht allein alimentär bedingt ist. Vergleichen wir bei der Untergruppe III_a die NaCl-Zufuhr mit der Na-Ausscheidung im Urin und setzen sie in Beziehung zu den entsprechenden Werten bei den Normaltieren, so fällt allerdings auf, daß trotz nur um das Vierfache vermehrter NaCl-Zufuhr in der Nahrung (Ko: 0,12% NaCl, Untergruppe III_a: 0,5% NaCl) die effektive Na-Ausscheidung auf das Neunfache von 0,64 mg/24h auf 5,81 mg/24h erhöht ist.

Betrachten wir die Serum-Na-Werte (s. Tab. III), so wird bei allen drei Untergruppen der Gruppe III eine gegenüber den Kontrollen signifikant verminderte Konzentration deutlich. Während der Plasma-Natriumgehalt der Gruppe IV (Ko) bei 139,3 ± 2,53 mVal/l liegt, ist er bei der Untergruppe III_a auf 115 ± 1,37, der Untergruppe III_b auf 118,2 ± 1,69 und der Untergruppe III_c auf 120,7 ± 1,18 mVal/l verringert. Dagegen liegen die Serum-Natrium-Werte bei den K-normal ernährten Tieren der Untergruppe V_b und V_c, die vergleichsweise gleichhohe NaCl-Mengen zugeführt bekamen wie die Untergruppen III_b und III_c (vergl. Tab. I), mit 139 ± 2,68 bzw. 131,2 ± 1,77 mVal/l im Normbereich.

Die trotz gesteigerter NaCl-Zufuhr aufgetretene Hyponatriämie bei den Untergruppen der Gruppe III fände somit ihre Erklärung in einem durch K-Mangel verursachten Na-Verlust über die Niere.

Inwieweit die Polyurie bei der Gruppe III (s. Tab. VI) allein auf der Natriurese beruht, oder ob zusätzlich funktionelle Störungen bedingt durch chronischen K-Mangel in Betracht kommen, ist nicht zu entscheiden.

Was die Kaliumausscheidung betrifft, so bestätigen unsere Werte (s. Tab. VIII) die von SCHWARTZ u. REIMANN (1967) erhobenen Befunde, nach denen die Niere bei K-Mangel durchaus in der Lage ist, die Kaliumausscheidung auf ein Mindestmaß zu reduzieren, um den Organismus vor weiterer Kaliumverarmung zu bewahren.

Aufgrund der geschilderten Befunde erscheint es gerechtfertigt, für die K-arm ernährten Tiere eine durch Kaliummangel bedingte Nierenschädigung anzunehmen. Der zusätzliche Verlust von Natrium über die Niere, verursacht durch diese "Kaliopenische Nephropathie", führt zu einer negativen Natriumbilanz, die sich der bei den K- und Na-arm ernährten Tieren (Gruppe I) bereits bestehenden hinzuaddiert. Die Erhöhung des JGI bei K-Mangeltieren fände daher auch in der durch Kaliumdefizit sekundär hervorgerufenen negativen Natriumbilanz ihre Erklärung und müßte nicht ausschließlich primär durch die negative Kaliumbilanz bedingt sein.

ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 78 weiblichen Wistarratten wurden nach durchschnittlich dreiwöchiger im K- und Na-Gehalt variierender Vorbehandlung der Granulationsindex des JGA, der Serum-Natrium-, der Serum-Kaliumgehalt und der Hämatokritwert, sowie die Urinausscheidung in 24 Stunden und ihr Gehalt an Natrium wie Kalium bestimmt und miteinander verglichen.

Dabei waren folgende Ergebnisse zu erzielen:

1. Sowohl bei K- als auch Na-Mangelernährung kommt es zu einem signifikanten Anstieg des JGI, wobei gemeinsame Na- und K-Restriktion eine besonders starke Wirkung auf die Granulierung der e. Z. ausüben.
2. NaCl-reich ernährte Tiere zeigen eine signifikante Abnahme des JGI, während eine an KCl hochdosierte Nahrung eine signifikante Zunahme des JGI erzeugt.
3. Signifikante Schwankungen in Serum-Na-Gehalt korrelieren nicht sicher mit der jeweils in der Nahrung zugeführten Menge an Natrium.
4. Variierende K-Zufuhr bedingt keine signifikanten Änderungen der Serum-Kaliumwerte bei den verschiedenen Gruppen.
5. Die direkte Proportionalität zwischen HKW und JGI ist nicht obligat.
6. Na-reich ernährte Tiere zeigen die höchsten Urinausscheidungsmengen.
7. K- und Na-arm ernährte Tiere verlieren über die Niere vergleichsweise große Mengen an Na; der Urin-Natriumgehalt bei K-armen Tieren erscheint höher als der Na-Zufuhr entspricht.
8. Die Kaliumausscheidung im Urin erweist sich als direkt abhängig von der Kaliumzufuhr im Futter.
   Es wird diskutiert, ob die durch verminderte K-Zufuhr bedingte negative Kaliumbilanz direkt einen stimulierenden Einfluß auf die Granulierung der e. Z. hat, oder ob ihr dieser stimulierende Effekt nur indirekt zukommt, indem sie Ursache für eine Na-verlierende kaliopenische Nephropathie wird, und somit die negative Natriumbilanz den eigentlichen Stimulus für den JGA darstellt. Auf die Ähnlichkeit unserer Versuchsbedingungen und -ergebnisse mit den Verhältnissen bei dem klinisch bedeutsamen Pseudo-BARTTER-Syndrom wird hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

ADEBAHR, G. — Beitrag zur Morphologie der Vasa afferentia und efferentia der juxtamedullären Glomeruli der menschlichen Niere
Z. mikr.-anat. Forsch. 68, 48-60 (1962)

ALEXANDER, F. — The juxtaglomerular apparatus in Addison's disease
J. Path. Bact. 96, 27-32 (1968)

BARAJAS, L. — The innervation of the juxtaglomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of the glomerular arterioles.
Lab. Invest. 13, 916-929 (1964)

BARAJAS, L., H. LATTA — A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat; light and electron microscopic observations
Lab. Invest. 12, 257-269 (1963)

BARAJAS, L., H. LATTA — The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Light and electron microscopic observations.
Lab. Invest. 12, 1046-1059 (1963)

BIAVA, C., M. WEST — Fine structure of normal human juxtaglomerular cells.
I. General structure and intercellular relationship.
Am. J. Path. 49, 679-721 (1966)

BIRON, P., J. BRCUILLET, E. KOIW, W. NOWACZYNSKI, J. GENEST — The effects of intravenous infusion of valine-5-angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone
J. clin. Invest. 40, 338-347 (1961)

BLACK, D.A.K., M.D. MILNE — Experimental potassium depletion in man
Clin. Sci. 11, 397-415 (1952)

BLAHD, W.H., S.H. BASSETT — Potassium deficiency in man
Metabolism 2, 218-224 (1953)

BLAIR-WEST, J.R., G.W. BOYD, J.P. COGHLAN, D.A. DENTON, J.R. GODING, M. WINTOUR, R.D. WRIGHT — In: Aldosterone: a symposium organized by the council for International Organizations of Medical Sciences established under the joint auspices of UNESCO & Who 203 ff
Oxford Blackwell (1964)

BOHLE, A., M. KOHLER, H. BUROW
Experimentelle Untersuchungen zur "Endokrinen Niere" (Selye)
Virchows Arch. 323, 1-23 (1953)

BOHLE, A., H. SITTE
Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie (IV. Symposium d. Ges. f. Nephrologie 3-17, (1966) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1966

BOHLE, A., U. TOMSCHE
Das Verhalten der epitheloiden Zellen der Vasa afferentia der Nierenkörperchen bei experimenteller Hypotonie
Beitr. path. Anat. 113, 399-413 (1953)

BOWIE, D. J.
A method for staining the pepsinogen granules in gastric glands
Anat. Res. 64, 357-368 (1935-36)

BROKAW, A.
Renal hypertrophy and polydipsy in potassium deficient rats
Amer. J. Physiol. 172, 333-346 (1953)

BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, R. A. PARKER, J. I. S. ROBERTSON
The assay of renin in single glomeruli in the normal rabbit and the appearance of the juxtaglomerular apparatus
J. Physiol. (Lond.) 176, 418-428 (1965)

BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON
Plasma renin concentration in human hypertension. 1. Relationship between renin, sodium and potassium
Brit. med. J. 144, 1965 IId

BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON
Renin and angiotensin. A survey of some aspects
Postgrd. med. J. 42, 153-176 (1966)

BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON, A. VERNIORY
The effect of acute haemorrhage in the dog and man on plasmarenin concentration
J. Physiol. 182, 649-663 (1966)

BRUBACHER, A., A. J. VANDER
Zitiert nach A. J. VANDER u. J. R. LUCIANO: Neural and humoral control of renin release in salt depletion
Circ. Res. 20/21, Suppl. II, 69-77 (1967)

BUCHER, O., B. RIEDEL, A. ERKOÇAK
Die epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Meerschweinchenniere vor und nach bilateraler Adrenalektomie
Verh. d. Anat. Ges. 61, 243-249 (1966)

BUCHER, O., E. REALE
Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere.
III. Mitteilung: Die epitheloiden Zellen der arteriola afferens
Z.f. Zellforsch. 56, 344-358 (1962)

BUCKALEW Jr, V.M., M.A. RAMIREZ, M. GOLDBERG
Free water reabsorption during solute diuresis in normale and potassium depleted rats
Amer.J. Physiol. 212, 381-386 (1967)

BUNAG, R.B., I.H. PAGE, J.W. McCUBBIN
Neural stimulation of release of renin
Circ.Res. 19, 851-858 (1966)

CANNON, P.J., R.P. AMES, J.H. LARAGH
Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normale subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease
J.clin.Invest. 45, 865-879 (1966)

CONN, J.W., R.D. JOHNSON
Kaliopenic nephropathy
Amer.J.clin.Nutrit. 4, 523-528 (1956)

DAVIS, J.O., C.C. CARPENTER, C.R. AYERS, J.E. HOLMAN, R.C. BAHN
Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney
J.clin.Invest. 40, 684-696 (1961)

DAVIS, J.O., J. URQUART, J.T. HIGGINS
The effects of alteration of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion
J.clin.Invest. 42, 597-609 (1963)

DUNIHUE, F.W., B.H. CANDON
Histologic changes in the renal arterioles of hypertensive rabbits
Arch. Path. 29, 777-784 (1940)

DUNIHUE, F.W., W. van B. ROBERTSON
The effect of desoxycorticosterone acetate and of sodium on the juxtaglomerular apparatus
Endocrinology 61, 293-299 (1957)

EDELMANN, R., P.M. HARTROFT
Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique
Circ.Res. 9, 1069-1077 (1961)

EIGLER, J.O.C., R.M. SALASSA, R.C. BAHN, C.A. OWEN
Renal distribution of sodium in potassium depleted and Vitamin D - intoxicated rats
Amer.J. Physiol. 202, 1115-1120 (1962)

ERICSON, L.E. Degranulation of the parafollicular cells of the rat thyreoid by Vitamin D_2 - induced hypercalcemia
J. Ultrastruc. Res. 24, 145-149 (1968)

FÅRUP, P. On the morphology of the juxtaglomerular apparatus
Acta anat. (Basel) 60, 20-38 (1965)

FISHER, E.R., H. Z. KLEIN Effect of sodium state on reactivity of renal juxtaglomerular cells and outrenal zona glomerulosa
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 121, 142-146 (1966)

FISHER, E.R., M. TAMURA Effect of aldosterone on juxtaglomerular index and zona glomerulosa of normotensive and hypertensive rats
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, 402-405 (1965)

FOURMAN, P., G.R. HERVEY Experimental study of oedema in potassium deficiency
Clin. Sci. 14, 75-79 (1955)

FRIEDMAN, M., S.C. FREED, R.H. ROSENMAN Effect of potassium administration on peripher vascular reactivity and blood pressure of potassium-deficient rat
Circ. 5, 415-418 (1952)

GENEST, J. In: W. KAUFMANN, D. KLAUS, H. NIETH, G. SCHUBERT u. G. THIEL: Probleme der renovaskulären Hypertonie
Arz. Forsch. 17, 1065-1077 (1967)

GOORMAGHTIGH, N. Les segments neuro-myo-artériels juxtaglomerulaires du rein
Arch. Biol. (Paris) 43, 575-591 (1932)

GOORMAGHTIGH, N., K.S. GRIMSON Vascular changes in renal ischemia. Cell mitosis in the media of arteries
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 227-228 (1939)

GROSS, F. Physiologie und Pathologie des Renin-Angiotensin-Systems
In: H. SCHWIEGK: Handbuch der inneren Medizin, VIII/2, 35-168
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1968

GROSS, F., H. BRUNNER, M. ZIEGLER Renin-angiotensin system, aldosteron and sodium balance
Rec. Progr. Hormone Res. 21, 119-177 (1965)

HARTROFT, P.M. — Juxtaglomerular cells as the source of renin
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie (IV. Symposium d. Ges. f. Nephrologie 1966, 18-21)
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1966

HARTROFT, P.M. — Electron microscopy of nerve endings associated with juxtaglomerular cells and macula densa
Lab. Invest. 15, 1127 (1966)

HARTROFT, P.M., W.S. HARTROFT — Studies on renal juxtaglomerular cells
I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate
J. exp. Med. 97, 415-427 (1953)

HARTROFT, P.M., W.S. HARTROFT — Studies on renal juxtaglomerular cells
II. Correlation of the degree of granulation of juxtaglomerular cells with width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex
J. exp. Med. 102, 205-212 (1955)

HARTROFT, P.M., E. SOWA — Effect of potassium on juxtaglomerular cells and the adrenal zona glomerulosa of rats
J. of Nutrition 82, 439-442 (1964)

HARTROFT, P.M., L.E. SUTHERLAND, W.S. HARTROFT — Juxtaglomerular cells as the source of renin: Further studies with the fluorescent antibody technique and the effect of passive transfer of antirenin
Proc. Int. Symp. on Angiotensin, Sodium and Hypertension
in Canad. Med. Ass. J. 90, 163-166 (1964)

HOLLANDER Jr, W., R.W. WINTERS, T.F. WILLIAMS, J. BRADLEY, J. OLIVER, L.G. WELT — A defect in renal tubular reabsorption of water associated with potassium depletion in rats
Amer. J. Physiol. 189, 557-563 (1957)

JONES, N.F., M. MYLLE, C.W. GOTTSCHALK — Renal tubular microinjection studies in normal and potassium-depleted rats
Clin. Sci. 29, 261-275 (1965)

KLAUS, D. — Regulation der Reninsekretion
Dtsch. Med. Wschr. 92, 2128-2133 (1967)

KLAUS, D., A. BOCSKOR, F. SEIF — Regulation der Reninsekretion beim Bartter-Syndrom. (Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen mit sekundärem Aldosteronismus und arterieller Hypotonie)
Klin. Wschr. 46, 1201-1207 (1968)

KLAUS, D., A. HEINZMANN, P. SADOWSKI
Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma-Renins
Dtsch. Med. Wschr. 92, 2114-2120 (1967)

LARAGH, J.H., J.E. SEALEY, S.C. SOMMERS
Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects
Circ. Res. 18, 158-174 (1966)

LATTA, H., A.B. MAUNSBACH
The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically
Acad. Press 6, 547-561 (1962)

MANITUS, A., H. LEVITIN, D. BECK, F.H. EPSTEIN
On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency
J. clin. Invest. 39, 684-692 (1960)

MASSON, G.M.C., J. YAGI, C. KASHII, E.R. FISHER
Further observations on juxtaglomerular cells and renal pressor activity in experimental hypertension
Lab. Invest. 13, 321-330 (1964)

McDONALD, M.K., M.S. SABOUR, A.T. LAMBIE, J.S. ROBSON
The nephropathy of potassium deficiency. An electron microscopic study
Quart. J. exp. Physiol. 47, 262-272 (1962)

MEYER, D.
Morphometrische Untersuchungen an juxtaglomerulärem Apparat der Macula densa bei verschiedenen Erkrankungen
Habil. schrift, Tübingen 1969

MEYER, D., CH. JERUSALEM, F. WALVIG
Untersuchungen zur Feinstruktur der granulierten epitheloiden Zellen präglomerulärer Arteriolen in den Nieren von Teleostiern
Z. Zellfrsch. 83, 508-526 (1967)

MEYER, D., P.-J. MITTMEYER
Relationship between serum-sodium concentration, haematocrit and juxtaglomerular granulation index of the mouse kidney
In: Progress in Nephrology 322-326
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

MITTMEYER, P.J.
Beziehungen zwischen Serum-Natriumgehalt, Hämatokritwert und Granulationsindex des juxtaglomerulären Apparates der Nieren bei graviden Mäusen
Inaug. Diss., Tübingen 1968

MORRISON, A.B., B.J. PANNER
Lysosome induction in experimental potassium deficiency
Amer. J. Path. 45, 295-311 (1964)

MULLER, A.F., R. VEYRAT, A. GRANDCHAMP
Die Hypokaliämien
Klin. Wschr. 46, 1241-1248 (1968)

MUYLDER DE, C.G.
The "neurility" of the kidney.
A monograph on nerve supply to the kidney
Cloth, SS 80
Thomas; Blackwell; Ryerson (1952)

NAIRN, R.C., K.B. FRASER, C.S. CHADWICK
The histological localisation of renin with fluorescent antibody
Brit. J. exp. Path. 40, 155-163 (1959)

OBERLING, CH.
L'ex istance d'une housse neuromusculaire au niveau des artères glomérulaires de l'homme
C.R. Acad. Sci., Paris 184, 1200-1202 (1927)

OBERLING, CH.
Further studies on the preglomerular cellular apparatus
Amer. J. Path. 20, 155-171 (1944)

PITCOCK, J.A., P.M. HARTROFT
The juxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex
Amer. J. Pathol. 34, 863-883 (1958)

PROPST, A., O. MÜLLER
Die Zonen der Nebennierenrinde der Ratte. Elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Z. Zellforsch. 75, 404-421 (1966)

ROSENBAUER, K.A.
Die granulierten Zellen am Gefäßpol der Nierenkörperchen
Ergeb. allg. Path. u. path. Anat. 46, 81-155 (1965)

RUYTER, J.M.C.
Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere
Z. Zellforsch. 2, 241-248 (1925)

SCHÜRHOLZ, J., H.J. SCHMID, D. MEYER, A. BOHLE
Light and electron microscopic investigations of the juxtaglomerular apparatus in a patient with a "pseudo-Bartter"-syndrom
In: Progress in Nephrology, 312-321
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969)

SCHMID, H.J., W. PULVER
Angiotensinresistenz und Hyperaldosteronismus bei normalem Blutdruck
Helv. Med. Acta Suppl. 47, 120 (1967)
zit. n. MULLER, A.F. (1968)

SCHWARTZ, W.B., A.S. RELMAN
Effects of electrolyte disorders on renal structure and function
New Engl. J. Med. 276, 383-389 (1967)

SKINNER, S.L., J.W. McCUBBIN I.H. PAGE
Control of renin secretion
Circ.Res. 15, 64-76 (1964)

SPARGO, B., R. PENSKA
Renal lesions with potassium depletion
Fed.Proc. 22, 548 (1963)

TIGERSTEDT, R., P.G. BERGMAN
Niere und Kreislauf
Scand.Arch.Physiol. 8, 223-271 (1898)

TOBIAN, L., J. JANECEK, A. TOMBOULIAN
Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 100, 94-96 (1959)

VEYRAT, R., J. de CHAMPLAIN, R. BOUCHER, J. GENEST
Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states
Canad.med.Ass.J. 90, 215-220 (1964)

WILSON, D.M., J.M. KISSANE
Quantitative histomestry of the kidney. The distribution of electrolytes in the kidneys of potassium-deficient and normal rat in varying states of hydration
Lab.Invest. 11, 45-57 (1962)

WOERNLE, M.
Beitrag zur kaliopenischen Nephropathie. Gewebsmessungen am Nierenmark von Ratten
Inaug.Diss. Tübingen 1969

WOLFF, H.P.
In: W. KAUFMANN, D. KLAUS, M. NIETH, G. SCHUBERT u. G. THIEL: Probleme der renovasculären Hypertonie
Arzneim.Forsch. 17, 1065-1077 (1967)

WOLFF, H.P., F. KRÜCK, P. VECSEI, S. ROSCHER, J.J. BROWN, A.F. LEVER, G.O. DÜSTERDIECK, J.I.S. ROBERTSON
Psychiatric disturbance leading to potassium depletion, sodium depletion, raised plasma renin concentration and secondary hyperaldosteronism
Lancet I, 257-261 (1968)

ZIEGLER, M., F. GROSS
Effect of blood volume changes on reninlike activity in blood
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 116, 774-778 (1964)

Herr Doz. Dr. D. MEYER hat mir dieses Thema zur Bearbeitung überlassen. Für seinen wertvollen Rat bei der Ausführung der Arbeit danke ich ihm herzlich.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. HELBER für die Unterstützung bei den Tierversuchen.

Lebenslauf

Als Sohn des Oberregierungsbaurats Dipl.-Ing. Walter Franz Pösl und seiner Ehefrau Edelfriede, geborene Felgenhauer, wurde ich, Heilmar Pösl, am 31. 7. 1941 in St. Pölten in Österreich geboren. 1962 legte ich an der Max-Planck-Schule in Wilhelmshaven meine Reifeprüfung ab.

Im April 1962 wurde ich zu dem achtzehnmonatigen Grundwehrdienst einberufen.

Im Wintersemester 1963/64 nahm ich das Studium der Medizin in Tübingen auf. Ohne Wechsel des Studienortes legte ich 1964 die naturwissenschaftliche, 1966 die ärztliche Vorprüfung und 1969 das medizinische Staatsexamen ab.